

ANNÉE 1964.

THÈSE

N°

20

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Robert MONTASTIER

né le 6 octobre 1936 à Paris (14e)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS
DE NECROLYSE ECTODERMIQUE BULLEUSE
(Syndrome de Lyell)
ET RECHERCHES SUR SON ETIOLOGIE VIRALE.

Président : M. Félix Pierre MERKLEN,

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Robert MONTASTIER

né le 6 octobre 1936 à Paris (14e)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le



A PROPOS D'UN CAS

DE NECROLYSE ECTODERMIQUE BULLEUSE

(Syndrome de Lyell)

ET RECHERCHES SUR SON ETIOLOGIE VIRALE.

Président : M. Félix Pierre MERKLEN,

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)	
Sémiologie médicale	DOMART (A.)	
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)	
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) GOUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERSONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAV (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (F.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie médicale	LAFOURCADE (J.) LEPERQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	BESANÇON (F.) CORNÉ (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Hygiène	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Maladies infectieuses	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.) LAPRESLE (J.)		
Médecine du travail	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)		
Neuro-chirurgie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Neurologie			
Obstétrique			
Ophthalmologie			

MM.		MM.	
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUCHEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (Q.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)	
Secrétaire principal.	Mlle CHAINTREUIL (G.)		
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)	{ MILES DUMAITRE (P.), LE NOIR (Q.), QUIÉVREUX (E.) Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine			
Conservateurs	{		
Bibliothécaire			

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- A MES PARENTS

- A MON ONCLE et MA TANTE

- A TOUTE MA FAMILLE

- A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE :

Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

- Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
- Médecin des Hôpitaux.
- Membre de l'Académie de Médecine.

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail - et qui nous a fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre très respectueuse reconnaissance.

- A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ

F. COTTENOT.

qui me guida de ses conseils
éclairés dans l'exécution de
ce travail.

Ma sincère reconnaissance.

- A MONSIEUR LE DOCTEUR CH. GRUPPER.

A qui je dois mes premiers
enseignements dermatologiques.

- A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DUCOURTIOUX

In memoriam.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS.

- . Monsieur le Professeur Agrégé BROCARD.
- . Monsieur le Professeur MOLLARET.
- . Monsieur le Professeur Agrégé BASTIN.
- . Monsieur le Docteur CALVET.
- . Monsieur le Professeur LACOMME.
- . Monsieur le Docteur J. J. WELTI.
- . Monsieur le Professeur LAMY.
- . Monsieur le Docteur De GRACIANSKY.

INTRODUCTION

De nombreuses publications récentes ont posé une série de problèmes concernant le syndrome de Lyell.

Ce travail est basé sur un cas privilégié que nous avons pu observer dans le service de notre Maître - le Professeur MERKLEN qui nous a fait le grand honneur de nous en confier l'étude.

Nous voudrions faire une étude critique des problèmes posés par le syndrome de Lyell, puisque nous avons pu avoir des données plus précises.

Voici quel en sera le plan.

- I. - Observation personnelle.
- II. - Recherches virologiques.
- III. - Etude clinique, biologique et histologique du syndrome. Thérapeutique.
- IV. - Discussion étiologique et pathogénique.
- VI. - Conclusions.

I.

OBSERVATION PERSONNELLE

Mme Z..... 51 ans est admise dans le service de M. le Professeur MERKLEN - Pavillon Brocq - Hôpital Saint-Louis (Paris) - le 29 décembre 1962.

Cette malade à l'interrogatoire ne rapportait aucun antécédent pathologique notable - en particulier de nature dermatologique.

Depuis une quinzaine de jours elle présentait un syndrome pseudo grippal avec catharre des voies aériennes supérieures pour lequel elle prenait quotidiennement un sirop contenant :

- 0,333 % de gaïacolglycolate de Ca,
- 0,333 % de bromure de Ca,
- 0,066 % d'extrait de Pavot.

Médication dont elle avait un an auparavant pour un épisode analogue absorbé un flacon sans aucun incident.

Le 27 décembre, la malade avait une température rectale à $37^{\circ}5$ - lorsque brusquement était apparu un oedème palpébral. Puis dans la nuit constitution de bulles séro-hémorragiques de la voute palatine et de la muqueuse vulvo vaginale - sans qu'aucun élément cutané ne soit noté.

Le médecin traitant demande plusieurs examens complémentaires :

- une vitesse de sédimentation des hématies qui est à 25 - 46 mm à la première et à la deuxième heure,
- un temps de coagulation et un temps de saignement qui sont trouvés Normaux,

- un taux de prothrombine - qui est dans les limites normales,
- le signe du lacet est négatif.

La Numération formule sanguine montre :

Globules Rouges	4 300 000
Globules Blancs	8 200
Polys Neutro	81 %
" Eosino.	0
" Baso	0
Lymphocytes	11
Mono,	8
Plaquettes	1 00 000
Hémoglobine - 85 %	V G 1

La malade reçoit alors :

- Soludécadron *
- Biclinocilline *
- Adrenoxyl *
- Sirop de phénergan *
- Solution de Neo collargol *

Le 28 décembre

La fièvre s'est élevée à 39° - lorsque apparaissent sur l'ensemble des téguments et particulièrement à la face des éléments érythémato maculeux et très légèrement papuleux - de teinte lie de vin - faiblement prurigineux de quelques millimètres à quelques centimètres avec des intervalles de peau saine entre eux.

Sur ces éléments en quelques heures vont apparaître des petites bulles peu tendues de 1 à 2 centimètres de diamètre - peu nombreuses à contenu clair - Dans la nuit apparition d'une grosse phlyctène périombilicale et d'une grosse bulle sur la langue.

La malade reçoit ce jour là : 5 mg de Cortancyl * .

Le 29 décembre - jour de l'admission dans le service on constate :

- que l'état général est très touché - la malade très abattue - pâle -
- la température est à 40°
- La Tension artérielle à 14/8.

Sur un fond érythémateux diffus avec peu de peau saine conservée existent de nombreuses bulles flacides, et au cours de cette première journée d'hospitalisation on assiste à un vaste décollement de l'épiderme surtout au niveau des membres (où l'aspect de vraie bulle est rare) aux points de pression, et au moindre traumatisme (= une prise de tension artérielle malencontreuse décolle au contact du coussinet pneumatique de caoutchouc un bras-sard d'épiderme) de même les bulles du thorax s'étendent par décollement sans liquide apparent.

Les muqueuses sont également touchées et réalisent un faciès impressionnant un peu bouffi - semé de macules érythémateuses avec des paupières croûteuses - une conjonctivite douloureuse où l'examen ophtalmologique montre de micro ulcérations cornéennes - Les lèvres sont de même érodées et croûteuses - sur la face interne des lèvres, des joues, sur la langue, le voile du palais, existent de nombreuses ulcérations recouvertes d'un enduit diptéroïde.

Enfin les muqueuses vaginales et vulvaires sont aussi le siège d'ulcérations suintantes et croûteuses.

Le reste de l'examen clinique est négatif, ne montre ni hépato ni splénomégalie, les examens pulmonaires et cardiaques sont normaux en dehors d'une tachycardie à 100/minute - l'examen neurologique est normal.

Le traitement que nous reverrons est mis sans retard en route.

Pendant les 48 premières heures d'hospitalisation le décollement cutané se poursuit et réalise au niveau des talons, des avant-bras, du dos surtout, des aspects de brûlure du second degré, ailleurs la peau semble glisser sur les plans profonds, se détachant en larges lambeaux qui laissent un derme rouge, suintant. Ailleurs particulièrement au visage on trouve un mélange d'érythème et de bulles très plates peu tendues.

Une biopsie cutanée au niveau de l'abdomen le 31.12.1962 montre (Docteur MELKI) :

L'épiderme est légèrement atrophique avec aplanissement des crêtes épidermiques et hyperkératose à type de parakératose.

En approchant de la lésion on constate en plein épiderme deux à trois logettes, consécutives à la nécrose épidermique avec quelques mononucléaires.

Plus loin bulle profonde - dont le plafond est constitué par l'épiderme qui est en voie de nécrose pratiquement total - Nécrose qui est très évidente au niveau du raccordement de la bulle avec l'épiderme sain - le plancher est formé par le derme discrètement infiltré d'histiocytes et de lymphocytes.

Prélèvement du liquide de bulle le 29 décembre

- lymphocytes	79 %
- monocytes	10 %
- Polys neutro.	7 %
- Polys eosinos.	4 %.

A partir du 3e jour les décollements ne s'étendent plus - l'érythème palit mais l'état général donne de plus en plus d'inquiétude.

- l'adynamie confine à la torpeur,
- l'oligurie est aux environs de 500 ml. 1 1/24 h.,
- la température oscille aux alentours de 38°

A partir du 5e jour l'érythème palit de plus en plus mais sans grande amélioration de l'état général.

Le traitement mis en route a comporté :

localement - bleu de méthylène (sol. aqueuse)
crème Dalibour

sur le plan général

- réhydratation et alimentation parentérale du fait de la torpeur et surtout du fait de la gêne buccopharyngée.

- corticoïdes - après une brève administration d'hemisuccinate d'hydrocortisone celui-ci est remplacé du fait d'une poussée hypertensive par du Solumédrol à la dose de 40 mg/j - associé aux antibiotiques Pénicilline et Streptomycine.

L'état général s'améliore très lentement mais plusieurs complications vont émailler l'évolution, et faire réserver le pronostic du fait de l'état médiocre de la malade : tout d'abord, une surinfection a pyocyaniques qui se greffe à la fois sur les lésions cutanées et muqueuses, le germe est retrouvé au prélèvement conjonctival, vaginal ainsi que dans l'expectoration et dans un culot urinaire.

- les hémocultures répétées sont toujours restées néanmoins négatives.

- les clichés pulmonaires restent normaux.

- on associe dès lors colimycine* locale et intraveineuse puis intramusculaire ainsi que polymyxine* intramusculaire.

Ralentie par cette surinfection la cicatrisation s'opère cependant, l'état des muqueuses s'améliore parallèlement permettant la reprise de l'alimentation orale à partir du 11 janvier.

Le 21 janvier soit 1 mois après le début l'état cornéen est satisfaisant - Seul persiste un petit dépoli à droite.

Au niveau de la cavité buccale une dernière exulcération est visible sur la langue - Enfin la majeure partie des zones cutanées mises à nu est cicatrisée et une pigmentation brune vient souligner le pourtour des décollements et l'emplacement des bulles.

Des complications d'ordre nutritionnel et métabolique ont elles aussi été de traitement délicat.

- l'amaigrissement avait été très rapide de l'ordre de 15 kg.

Le taux des protides sanguins était descendu jusqu'à 48 g. au litre le 26 janvier.

- l'équilibre protéique ne se rétablira que très progressivement après la reprise de l'alimentation orale.

Un diabète stéroïde d'autre part est venu se greffer sur ce tableau - de façon précoce dès le 12 janvier avec une

glycémie à :	1,93
glycosurie	5,40
acétonurie	0

il retocèdera rapidement avec l'arrêt des corticoïdes. Dès lors les glycémies sont restées à la normale.

Une dernière complication doit être notée, c'est une insuffisance rénale qui a surement été due en grande partie au traitement par la polymyxine intramusculaire.

elle s'est traduit par :

- une discrète albuminurie,
- des cylindres granuleux,
- une azotémie qui s'est élevée jusqu'à un maximum de 1,65 g.

Là encore les signes ont peu à peu régressé avec l'arrêt de la thérapeutique.

Finalement la malade est sortie au bout de 3 mois d'hospitalisation.

La cicatrisation était presque terminée mais la peau présentait de façon diffuse un aspect tigré - ces macules avaient déjà pali mais d'une façon très lente.

Il est à noter que la malade présentait en quelques endroits notamment aux bras et aussi aux jambes sur leur face interne des éléments fermes violacés, en relief, d'aspect vasculaire ; une biopsie de ces éléments a montré une structure de cicatrices hypertrophiques parfois oédémateuses ailleurs très vasculaires et très cellulaires.

Sur le plan général la malade avait repris plus de 8 kilogrammes l'examen clinique était normal. Seule persistait une anémie sévère malgré plusieurs transfusions sanguines au cours de son séjour. On a pu éliminer toute cause médullaire ou hémolytique et cette anémie est vraisemblablement à mettre sur le compte de la déperdition protidique.

RESUME DES EXAMENS BIOLOGIQUES

Date 1963.	5 janvier	8 janvier	11 janvier	21 janvier	21 février	28 février	19 mars
K mEq/l	4,5	4,7	5	4	3,4	3,9	3,3
Na mEq/l	134	133	135	135	138	133	159
Divers mEq/l	13	11	13	14,5	26	15,5	10,5
Co 3 H ⁺ mEq/l	24,5	22	22,5	27,5	30	24	28
Cl mEq	96	99	98	96	80	91	98
Protides g/l	65	65	60	48	67	73	70
Urée g/l	0,50	0,50	0,65	0,45	1,60	1,55	0,45
Corps ceton 0 à ++++	+	traces	++	traces	traces	+	0
Hematocrite %	41	-	36	30	30	26	26

II.

RECHERCHES VIROLOGIQUES ET SEROLOGIQUES

Les recherches effectuées tant sur les frottis directs que par inoculation de la membrane chorio-allantoïdienne et du sac vitellin d'oeufs embryonnés ou sur cultures de cellules de rein de singe, semblent avoir permis de trouver et d'isoler un virus à partir des lésions conjonctivales, buccales, vaginales et cutanées.

Les frottis faits à partir des lésions conjonctivales, vaginales, buccales, cutanées, ont permis de trouver des cellules renfermant des inclusions colorées en rouge violacé par la méthode de Giemsa.

Le protoplasma de certaines de ces cellules semblait bourré d'inclusions juxtaposées, ou renfermait un semis disséminé. D'autres cellules avaient en des points localisés quelques amas d'inclusions cytoplasmiques rappelant tout à fait les descriptions et les images d'inclusions virales les plus typiques.

Malgré les difficultés résultant de la présence de germes microbiens, et en particulier d'un pyocyanique de la variété *pseudomonas aeruginosa*. Des essais d'ensemencement de virus ont pu être effectués dans les 2 à 3 heures suivant le prélèvement cutané ou conjonctival, après broyage avec un microbroyeur tournant dans la glace pour éviter tout réchauffement nocif pour le virus dans du milieu de Earle additionné de streptomycine, polymyxine et pénicilline pour empêcher les pousses bactériennes, aspiration du liquide à inoculer dans le rhéomètre automatique de P. GALLISTIN et BOSSU et inoculation à travers un microfiltre millipore. L'homogénéisation de l'inoculat et l'identité de la dispersion du virus pour tous les ensemencements étaient assurés par agitation prolongée sur le plateau agitateur électromagnétique dans un flacon d'Erlenmeyer maintenu dans un récipient contenant de la glace.

Des inoculations ont été réalisées d'une part dans des oeufs embryonnés de poule de race bleue de Hollande ou de canes de Barbarie, soit sur la membrane chorio-allantoïdienne, soit dans le sac vitellin, et d'autre part dans des cultures de cellules de rein de singe.

La membrane chorio-allantoïdienne, inoculée au onzième jour d'incubation pour l'oeuf de poule, a montré à l'ouverture de l'oeuf à la 72e heure un développement de pseudo-pustules analogues à celles que l'on obtient avec le virus vaccinal et le développement a pu en être obtenu dans des inoculations en séries ; certaines de ces inoculations ayant été réalisées à l'Institut Supérieur de Vaccine de l'Académie de Médecine, la négativité des tentatives ultérieures d'inoculations à la cornée et à la peau de lapin ont prouvé qu'il ne s'agissait pas d'un virus vaccinal de contamination fortuite. Des frottis faits à partir de ces pseudo-pustules ont permis de retrouver des corpuscules colorés en rouge violacé par le Giemsa et semblant bien être des corps initiaux.

Le sac vitellin d'oeufs embryonnés a été inoculé au 7e jour d'incubation à l'aide d'une aiguille de 5 cm de long pénétrant verticalement à une profondeur de 2,5 cm, l'oeuf étant tenu à peu près verticalement, son grand axe incliné de 20 à 25° par rapport à la verticale ; un faisceau lumineux éclairant l'oeuf en chambre noire, l'inoculation était faite autant que possible en arrière de l'embryon. Six oeufs étaient utilisés dans chaque expérience, dont 2 témoins inoculés avec le seul milieu de Earle contenant streptomycine, pénicilline et polymyxine. Les oeufs étaient ouverts, ou bien 6 jours après l'inoculation, ou 2 à 3 jours avant l'éclosion, ou lorsque la mort de l'embryon était annoncée par son immobilité.

Une lyse plus ou moins accusée du jaune, gagnant souvent même le blanc, apparaissait à l'ouverture de l'oeuf, effectuée du côté de la chambre à air. L'embryon mort avait par rapport à l'embryon témoin de même âge, un retard de croissance considérable et même parfois un processus d'épidermolyse hémorragique avec ptérololyse dépouillant la totalité de la surface de son corps de tout duvet et de tout revêtement cutané. En renversant le contenu de l'oeuf inoculé dans une boîte de Pétri, des prélèvements faits dans le jaune lysé ont permis des inoculations en série.

En glissant comme support un petit morceau de carton de la grosseur d'un confetti le jaune étant éliminé avec du papier filtre roulé comme du papier à cigarettes, un morceau de sac vitellin découpé permettait de faire un frottis sur lame, fixé

à l'alcool méthylique pendant 3 minutes et après lavage à l'eau du robinet de le colorer au Giemsa.

Sur de tels frottis étaient décelés des corps initiaux, et à la limite de la visibilité au microscopie, des corps élémentaires extrêmement petits. Après plusieurs passages (le 22 avril 1963 on en est au 10^e passage) le virus s'exalte et donne des inclusions tantôt dispersées dans le cytoplasme, tantôt coiffant le noyau.

L'innoculation à des cultures de cellules rénales d'origine simienne a vérifié le pouvoir cytotoxique du virus isolé sur oeuf embryonné.

Ainsi, à partir des lésions cutanées et muqueuses d'une nécrolyse ectodermique diffuse ayant réalisé après un aspect initial d'ectodermose érosive pluriorificielle, un syndrome de Lyell avec lésions histologiques dénonstratives, a pu être isolé et cultivé sur la membrane chorio-allantoïdienne et dans le sac vitellin d'oeufs embryonnés de poule et de cane un virus transmissible en série, avec inclusions virales retrouvées dans les cellules des pseudo-pustules chorioallantoïdiennes et dans les cellules de la paroi du sac vitellin, et dont la nocivité a été vérifiée non seulement pour l'embryon de l'oeuf inoculé, mais aussi sur des cultures de cellules de rein de singe.

Le rôle pathogène du virus isolé semble confirmé par la mise en évidence par immuno-fluorescence indirecte d'un anticorps spécifiquement antagoniste dans le sérum de la malade : des inclusions intra-cellulaires en rapport avec l'inoculation du virus isolé chez cette malade se sont révélés capables de fixer électivement des gamma-globulines de son sérum, et ainsi de se révéler par immunofluorescence sous l'action d'un immun-sérum anti-gamma-globulines humaines marqué par l'isothiocyanate de fluorescéine. Cette constatation a été faite à l'aide d'un immun-sérum de lapin, préparé au laboratoire avec toutes les précautions nécessaires, sur des cellules prélevées dans les lésions virales développées dans la membrane chorio-allantoïdienne d'un oeuf de poule incubé, cellules fixées par l'acétone, puis mises au contact du sérum de la malade, avant d'être soigneusement soumises à des lavages prolongés et répétés avec du sérum physiologique tamponné à pH 7,2 pour éliminer toutes protéines sériques humaines autres que les anticorps spécifiquement fixés.

ETUDE CLINIQUE

C'est en 1956 qu'ALAN LYELL - d'Aberdeen (Ecosse) a attiré l'attention sur un syndrome bulleux dont il rapportait 4 cas, remarquable par une éruption d'évolution brutale faite de bulles plates, de grande taille ; qui provoquent par clivage épidermique de vastes, surfaces où le derme est mis à nu donnant en quelques jours au malade l'aspect : (suivant une expression reprise par tous les auteurs depuis, et qui vient d'emblée à la pensée devant l'aspect réalisé) d'un grand brûlé ou d'un ébouillantage, l'évolution étant le plus souvent fatale.

LYELL distinguait cette affection des autres dermatoses bulleuses et soulignait qu'elle devait être moins rare, qu'il paraissait et que des cas analogues avaient sûrement été décrits antérieurement sous des noms divers.

LYELL proposait pour ce syndrome le nom de TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. Ce terme a été critiqué en 1959 par SOLTERMANN de Berne qui dans un article rapporte un cas analogue et a eu le mérite de retrouver plusieurs observations anciennes - il proposa une explication pathogénique et souhaita une autre dénomination. =

EPIDERMOLYSIS NECROTICANS COMBUSTIFORMIS

Depuis lors de nombreuses observations, en particulier à la Société Française de Dermatologie, ont été publiées et reconnues comme syndrome de LYELL - elles ont permis de mieux connaître ce syndrome sur le plan clinique et anatomopathologique et de discuter sa nosologie et sa pathogénie.

Enfin plus récemment DEBRE LAMY et LAMOTTE en février 1963 ont revendiqué l'antériorité dans l'individualisation de ce syndrome et proposé une nouvelle explication pathogénique.

Soulignons d'emblée que l'aspect clinique réalisé à la période d'état est l'élément le plus caractéristique et constant de toutes les observations publiées sous le nom de Syndrome de LYELL ou assimilées rétrospectivement à ce syndrome = C'est l'aspect d'un "GRAND BRULE" d'un ébouillanté vif.

Du point de vue de l'âge et du sexe des patients il semble difficile de tirer des conclusions, l'âge des malades publié allant du nourrisson au vieillard avec peut être une majorité de malades avant quinze ans et peut être prédominance chez les sujets féminins.

Chez plusieurs malades on retrouve des antécédents pathologiques.

Un diabète ancien dans le cas de la malade de BAZEX - une maladie de Hodgkin traitée par R x dans l'observation de JAEGER et DELACRETAZ, des angines à répétition pour la malade de BUREAU, sinusite et affection respiratoire chronique pour la malade de MAUPETIT, MALERILLE et MAS, une malade relevant d'une fièvre typhoïde et une autre ayant une scarlatine parmi les malades de GRIVEAUD et ACHARD - la malade de SOLTERMANN était enceinte de 5 mois - était aussi enceinte le cas 9 de MARTIN BEARE - Enfin la malade de THOREL avait subi deux jours auparavant une myomectomie utérine.

DEBUT et PRODROMES

=====

Ce qui semble caractériser le syndrome de LYELL, c'est un début brutal, d'évolution rapide du moins en ce qui concerne les lésions cutanées. En effet avant l'apparition des premières lésions visibles on note très souvent des prodromes divers qui, nous le verrons lors de la discussion de l'étiologie, ont souvent fait administrer aux patients des médications variées dans les quinze jours précédents l'éruption ; ces états souvent appelés "grippaux" sont-ils sans aucun rapport pathogénique direct avec le syndrome de LYELL ou font-ils déjà partie de l'affection - la question reste entière ?

D'une façon plus immédiate on retrouve dans les 48 ou 24 heures précédant les premiers signes cutanés - divers prodromes, douleurs lombaires chez une malade de LYELL, céphalées vives dans l'observation I de DEBRE - LAMY - LAMOTTE oedème palpébral sensations douloureuses du visage comme dans l'observation II de ces mêmes auteurs et dans la nôtre,

enfin diarrhée comme dans l'observation de ROOK, vomissements incoercibles pendant toute une nuit d'une malade de LYELL - enfin on trouve douleurs faciales - douleurs cutanées et osseuses, enfin dysphagie dans les observations de BUREAU et Coll. FRAIN BELL et KOBLENZER et LYELL.

Mais en fait insistons sur le fait affirmé par de nombreux auteurs = ce qui fait le syndrome de LYELL, c'est le début aigu en quelques heures ou au plus deux trois jours :

Le plus souvent par un érythème morbiliforme rouge vif ou de teinte plus sombre, purpurique ou même brunâtre (certains veulent expliquer cette couleur par les lésions histologiques nous le verrons plus loin) ; ces éléments tendent à confluer - Enfin dans nombre de cas l'éruption peut se faire sous forme de placards de teinte identique, mais d'une dimension d'emblée de 10 à 15 cm laissant entre eux des espaces de peau saine - enfin et ce serait le cas des formes à évolution grave, l'érythème peut être quasi généralisé au point de simuler une scarlatine (JADASSOHN et PAILLARD, MICHON et Coll., BEYER et Coll., KORTING et HOLZMANN).

Le siège du début de cet érythème est variable, il survient souvent sur une peau un peu oedématisée en particulier au visage - et surtout aux paupières comme pour notre malade - ces placards peuvent être douloureux à type de brûlure de prurit.

Enfin à cet exanthème s'associe souvent un énanthème avec érythème buccal et pharyngé et existence, parfois d'érosions aphtoides des lèvres, des joues et chez certains patients lésions analogues des muqueuses génitales, - c'est le cas de notre malade - lésions auxquelles s'associaient des lésions oculaires : conjonctivite et kératite rappelant le syndrome de STEVENS JOHNSON.

LA PERIODE D'ETAT

=====

Va être réalisée par l'apparition au bout de quelques heures, (deux, trois jours au maximum) de bulles de tailles variables peu tendues souvent frippées, ces bulles vont s'étendre par leur périphérie spontanément ou à la suite du traumatisme le plus minime - de la simple pression sur les draps : ces bulles contiennent un liquide citrin mais très peu abondant souvent seulement visible au point déclive de ces bulles.

Mais en fait ce qui est remarquable, c'est le clivage de l'épiderme, clivage extensif se produisant même sans bulle apparente et en dehors même des zones érythémateuses, comme un bas mal tiré aux membres inférieurs, comme un voile frippé qui va se déchirer en vastes lambeaux laissant le derme sous jacent à nu.

De nombreux auteurs parlent de la positivité du signe de Nikolsky sans d'ailleurs en préciser les modalités - positivité en dehors des zones érythémato bulleuses souvent notées. GARNIER souligne qu'il ne peut s'agir d'un vrai signe de Nikolsky, comme on l'entend habituellement dans le pemphigus.

Le résultat de ce clivage est la mise à nu de vastes surfaces dermiques rouges et suintantes - principalement aux points de pression du malade réalisant l'aspect généralement cité : de GRAND BRULE, d'EBOUILLANTE VIF, avec souvent la quasi totalité des téguments atteints. DE BEER parle de 95 %, LYELL parle d'une malade avec plus de 80 % de la surface corporelle atteinte, c'est aussi le cas de notre patiente. Le tout s'associant souvent à des lésions des muqueuses oculaires buccales génitales comme dans les observations de BUREAU, de BAZEX, de GRIMMER ainsi que la nôtre.

Du point de vue des phénères - il faut noter l'intégrité habituelle du cuir chevelu - sans chute des cheveux.

Alors que plusieurs observations rapportent la chute des ongles des mains surtout mais aussi des pieds - (les 3 cas de DEBRE LAMY LAMOTTE - obs. 1 bis 2 et 3 de GRIVEAUD et ACHARD) ainsi qu'un cas de LYELL - enfin GRIVEAUD et ACHARD signalent l'atrophie résiduelle des ongles surtout dans le cas 1 bis et d'un seul ongle dans l'observation 2.

L'atteinte de l'état général est en règle sévère avec souvent en quelques heures un malade prostré adynamique obnubilé, comme la nôtre, ceci en l'absence souvent de température élevée celle-ci est souvent notée au maximum à 38° - 38°5. Cet aspect de choc (BUREAU) est souvent noté même avant l'état de grand brûlé, état qui par son exhémie plasmatique - liée aux grandes surfaces à nu pourrait expliquer cette altération de l'état général. C'est d'ailleurs cet état qui chez les malades dont la maladie se poursuit - va poser dans un deuxième temps - les difficiles problèmes de réanimation et de traitement communs à tous les brûlés graves, avec les complications possibles - dues à la dénutrition aggravée comme chez notre patiente par la gêne à l'absorption de tout aliment du fait des lésions buccales et pharyngées citons

encore les surinfections - locales et générales, les troubles rénaux - où s'imbriquent peut être la maladie elle-même - la rééquilibration hydro électrolytique imparfaite, la surinfection - et parfois la toxicité de certaines thérapeutiques - la mort de plusieurs malades se produisant comme nous le reverrons plus loin dans l'oligurie ou l'anurie.

Soulignons que l'examen clinique des malades en dehors des lésions ectodermiques reste négatif dans la grande majorité des cas.

L'évolution = il faut d'emblée le souligner, semble moins généralement fatale que ne semblaient le démontrer les premières observations qui avaient suivi celles de LYELL - et ce serait particulièrement le cas des syndromes de LYELL, de l'enfant comme le soulignent DEBRE LAMY et LAMOTTE et comme le confirme l'importante statistique de MARTIN BEARE ou parmi ses 15 cas personnels - il n'y a que deux décès - 14 des 15 cas ayant de deux semaines à 4 ans.

Ainsi l'évolution peut être schématisée de la façon suivante :

1° - des formes suraiguës où la mort survient en quelques heures, trois ou quatre jours au maximum après le début, c'est le cas des malades 1 et 3 de MARTIN - BEARE, le 1er cas de DEGOS.

- des formes un peu moins aiguës vont aboutir à la mort entre 8 et 15 jours et la mort survient dans des tableaux assez confus - avec comme symptôme le plus souvent noté un coma qui s'approfondit de façon progressive - la mort survenant dans l'anurie avec azotémie croissante - (3,70 g. dans le cas de BAZEX - urémie à 1,20 - la veille de la mort dans le cas de BUREAU et BARRIERE - urée à 0,48, quelques jours avant la mort dans le cas de THOREL) ; à cette azotémie s'associe une hypoprotidémie importante et rapidement apparue - 50 g. au litre à l'entrée (BAZEX) 11,94 pour 1 000 quelques jours avant la mort (DE BEER et Coll.) 52 g. cas de THOREL quelques jours avant la mort.

Enfin cas de mort brutale alors que le sujet semblait évoluer vers la guérison - malaise du 2ème cas de DEGOS - pneumonie brutale du cas de WORINGER et FOUSSEREAU.

Parmi les cas qui guérissent il faut distinguer deux catégories :

- l'une ou l'évolution a été constamment et longtemps grave -, autant par l'importance des lésions cutanées que par l'altération de l'état général - et où la guérison est sûrement due en grande partie à la réanimation énergique associée aux antibiotiques et aux corticoïdes - qui ont lutté pour corriger les perturbations métaboliques et la surinfection.

- et un deuxième groupe assez fréquent et surtout chez l'enfant où malgré une atteinte cutanée souvent aussi sévère et étendue que dans les cas précédents, l'état général n'a été que peu touché - ou du moins après un début fébrile et douloureux l'amélioration a été rapide en un ou deux jours et la réparation cutanée s'est faite d'une façon surprenante et complète en une quinzaine de jours (c'est le cas dans l'obs. de DEBRE LAMY LAMOTTE, de MAUPETIT MALERILLE et MAS, de celle de DUGOIS et Coll., de GILL, de plusieurs obs. de MARTIN BEARE).

Très souvent notée et semblant caractéristique de l'affection est la persistance, plusieurs semaines après la réparation des téguments, d'une pigmentation sépia brun siégeant à la périphérie des décollements, à l'emplacement des placards érythémateux même non décollés. A leur origine peut se discuter la nécrobiase cellulaire de même que la présence en quantité anormale de mélanine de la basale sur laquelle ont insisté BAZEX et Coll.

Quant aux récidives comme l'a souligné GARNIER - cas rapportés par LYELL, ROOK, GILL, ils posent les problèmes du Diagnostic de certaines formes avec la maladie polymorphe douloureuse de Duhring Brocq.

Enfin il faut souligner que les lésions cutanées se font en une seule vague, en un seul cycle jusqu'à la guérison, sans qu'on note de reprise ou de rechute.

EXAMENS BIOLOGIQUES

De nombreuses observations ne les mentionnent pas - ceux qui sont retrouvés apportent d'ailleurs peu d'éclaircissements.

Numération formule sanguine les modifications de l'équilibre leucocytaire sont inconstantes - Dans l'ensemble on note une hyperleucocytose avec neutropénie et prédominance d'éléments lymphomonocytaires. C'est dans l'observation de GARNIER qu'elles sont les plus importantes, cette observation ayant d'ailleurs été publiée primitivement comme leucose aiguë. Sa malade présentait une anémie avec hyperleucocytose à 27.500, polynucléaires neutrophilles 16 - eosinophilles 2 - et cellules histioïdes 66, lymphocytes 10, monocytes 2.

Dans l'observation de JADASSOHN et PAILLARD on trouve une hyperleucocytose de 25 à 57.000 - mono lymphocytes dont certains atypiques.

Leucocytose à 12.000 avec 81 % de mono nucléaires dans le cas 1 de LANG et WALKER - lymphocytose avec neutropénie à 35 % pour la malade de BUREAU et BARRIERE.

Dans l'ensemble on note une certaine neutropénie avec prédominance d'éléments lymphomonocytaires.

Au niveau des bulles sérosité riche en fibrine contenant des cellules mononuclées. Des eosinophilles - dans un cas de DEBRE LAMY LAMOTTE.

Les autres examens biologiques sont disparates plusieurs vitesses de sédimentation sont accélérées - mais chez des malades fébriles.

- L'équilibre protéidique est normal du moins au début.

Dans plusieurs cas on relève des hémocultures négatives, sauf dans un cas de GRIVEAUD et ACHARD où l'on a trouvé *Moraxella Lwoffii*.

Les recherches des germes dans les bulles sont habituellement négatives, nous n'avons trouvé mention de recherches virologiques - si ce n'est dans le cas II de HAVEN et VANDAELE - ou elles étaient négatives.

Dans les formes sévères, sont notées des modifications diverses, deshydratation avec oligurie, protéinurie, azotémie qui s'élève, modifications qui sont le témoin et les conséquences de l'état de grand brûlé de ces malades et qui posent les problèmes thérapeutiques que nous envisagerons plus loin.

Les autopsies pratiquées n'ont montré aucune modification importante des viscères (sauf la 2ème obs. de KORTING et HOLZMANN où l'on a trouvé des lésions rénales et hépatiques ?) si ce n'est des lésions congestives accompagnées d'infiltration de cellules mononuclées - particulièrement pour la malade de GARNIER qui présentait d'ailleurs des anomalies sanguines très importantes.

ETUDES HISTOLOGIQUES

Plusieurs auteurs ont analysé les lésions anatomo pathologiques cutanées et principalement BAZEX - SALVADOR et Coll., qui ont insisté sur l'évolution des lésions.

Tous ces auteurs ont trouvé des lésions touchant essentiellement l'épiderme, il s'agit d'une nécrose des cellules épidermiques, nécrose sans acantholyse qui va permettre les bulles et le clivage.

Seuls varient les niveaux de la nécrose dans l'épiderme - déjà LYELL dans 2 de ses 4 cas décrivait des atteintes à des niveaux différents qu'il semble assimiler à des degrés de gravité de la brûlure - aussi dans le cas 2 ou le niveau le plus profond est atteint il s'ensuivrait une nécrose totale de l'épiderme - GRIVEAUD et ACHARD - constatent la situation de la bulle de clivage dans l'épaisseur du stratum corneum.

CATTO, dans un cas touchant un enfant de 3 ans décrit la desquamation de l'épiderme en petits fragments de peau comprenant la couche cornée et une grande partie de la couche granuleuse : De même dans le cas de DEGOS ou la nécrose réalisait un clivage intra épidermique - cet auteur dans son traite admet d'ailleurs que la nécrose peut siéger à n'importe quel niveau de l'épiderme.

La nécrose superficielle est ainsi signalée dans un cas de HAVEN et VAN DAELE, dans le cas de GOMEZ ORBANEJA ou les bulles renfermaient des hématies et des lymphocytes.

Alors que BAZEX et Coll. semblent insister sur le siège strictement sous épidermique des bulles de leur malade.

La plupart de ces auteurs signalent les anomalies nucléoplasmatiques des cellules épidermiques de la zone de clivage à type de ballonnisation, de cytoplasme basophile, de pycnose nucléaire.

BAZEX, SALVADOR et DUPRE schématisent l'évolution des lésions ainsi :

1er stade. -

Il se produit une rupture entre le derme et l'épiderme, les cellules de la basale disloquées se chargent de granulations de mélanine.

2ème stade. -

L'épiderme se nécrose progressivement en commençant par les couches les plus profondes et une bulle strictement sous épidermique peut apparaître.

3ème stade. -

La nécrose de l'épiderme est totale.

Ces mêmes auteurs insistent sur le fait que les cellules basales sont bourrées de granulations de mélanine, dès les premiers stades de l'évolution, et ils expliqueraient ainsi la coloration foncée des taches érythémateuses du début, mais cette constatation n'est retrouvée dans aucune autre publication - sauf HEE KOLLOP et DUSAPIN - qui signalent l'abondance de mélanine et l'examen histologique des lésions de notre malade ne retrouve pas ces granulations en grande quantité, malgré l'aspect semblable de la malade, avec pigmentation foncée résiduelle café au lait non complètement disparue 3 mois après le début de l'affection. Peut-être malgré l'assertion de ces auteurs ne s'agit-il que d'une séquelle importante de la nécrobiose - et qui a été de très grande importance chez leur malade. - Les annexes épidermiques du derme restent intactes (LYELL, MARTIN - BEARE).

Enfin on ne retrouve jamais de lésions importantes du derme, seuls sont signalés quelques aspects de dilatation vasculaire. La présence discrète de quelques cellules histio lymphocytaire - mais sans infiltrat inflammatoire. Seuls BONCINELLI et VACCARI dans une observation récente insistent sur des infiltrats importants du derme superficiel et aussi des couches basales par des cellules inflammatoires pour la plupart mononuclées qu'on peut classer difficilement disent-ils parmi les grands lymphocytes tantôt parmi les éléments histio monocytaires ou les cellules hyperbasophiles de la série plasmocytaire.

THERAPEUTIQUE

En dehors de toute notion étiologique et pathologique vraiment précise, en dehors de l'éviction des médicaments incriminés, le traitement sera avant tout celui des grands brûlés, soit : traitement local évitant au maximum les surinfections, l'idéal serait une chambre et une literie stérile avec un personnel exclusivement chargé de ces malades, une rééquilibration hydroionique et calorique la meilleure possible le plus souvent par voie parentérale. La prescription systématique d'antibiotiques à large spectre, l'usage de corticoïdes, ont sûrement favorisé la guérison de plusieurs cas - sans qu'on puisse d'ailleurs préciser la part qui revient à chacune de ces thérapeutiques - Et en fait il faut encore insister sur l'existence de certaines formes qui ont une évolution rapidement favorable et ceci malgré souvent une atteinte cutanée étendue alors que d'autres malgré des thérapeutiques énergiques ont une évolution fatale très rapide.

IV.

DISCUSSION ETIOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE

ETIOLOGIE. -

La plupart des auteurs incriminent la prise dans les jours précédents l'éruption de médicaments divers qui seraient les responsables des accidents de nécrolyse épidermique aiguë - La liste de ces médicaments ne fait que s'allonger avec chaque nouvelle publication, nous allons en faire une rapide revue et nous essayerons ensuite de préciser les mécanismes possibles qui relie ces faits.

Déjà LYELL incriminait dans un cas la prise de butazolidine - dans l'autre la prise d'aspirine et de poudre de Dower.

La liste des autres médicaments relatés est très variée - méthylphénylhydantoïne (JADASSOHN et PAILLARD, RUSKIN) - la phénolphtaléine (LANG et WALKER) - l'antipyrine (KENNEDY) - les barbituriques et peut être même du poisson avarié (BAZEX et Coll.) rovamycine, huile de chenopodium (LANG et WALKER) anesthésique dérivé de la procaine (PONELIS) - actinomycine (JAEGER et DELACRETAZ) pénicilline (FRANK BELL et KOBLENZER) enfin des médications comme le vaccin antipoliomyélitique (HAVEN et VAN DAELE) le sérum antiscarlatineux (GRIVEAUD et ACHARD). On note enfin la prise d'iode, de bromure (comme dans notre observation). Enfin parfois plusieurs médicaments associés, eunocet et phénylbutazone (HEE) butazolidine et aspirine (GRIMMER) rovamycine et aspirine (BUREAU et BARRIERE) pénicilline et sulfonamide (POTTER et Coll.) Rovamycine et soluthyrine (WORINGER et FOUSSEREAUX) sels d'or et vigapyrine (JAEGER) valenal lobamine (DE BEER) hexacycline et antithermiques (DUGOIS).

Enfin très souvent sont mentionnés des produits sulfamidés - glucidoral (BAZEX et Coll.) acetazolamide et irgafene (DEGOS mais surtout la prise d'un sulfamide retard - la sulfamethoxypridazine (sulfirène) * (BERNHEIM et Coll. - BEYER

BEAUDOING et GAGNAIRE - HURIEZ DESMONS et AGACHE
JADASSOHN PAILLARD - MICHON LARCAN et HURIET, RAL-
ISSOHN, OBRIEN et GOOD, THOREL, MAUPETIT MALERILLE
et MAS - SIMERAY et FLATTOT, de TONI Jr).

Si nous admettons qu'il y ait un rapport de cause à effet entre l'épidermolyse et la prise de médicaments aussi divers, quel peut en être le mécanisme ? est-ce un mécanisme toxique comme l'écrivait LYELL dans son article initial ? expliquant la nécrolyse par une phase de toxémie circulante qui contribuerait à la perturbation de l'état général et ensuite se produirait une attaque de l'épiderme - c'est pour cela qu'il proposait l'appellation de Toxic epidermal necrolysis (terme que SÖLTERMANN critiqua en disant que necrolysis n'est pas un terme usuel d'anatomopathologie - il proposa à la place les termes d'épidermolysis necroticans combustiformis).

Il semble que cette explication toxique soit peu acceptable, parce qu'une intoxication est habituellement le résultat de la prise de doses trop importantes ou trop longtemps administrées d'un toxique - or dans la majorité des observations la prise des médicaments a été brève et le plus souvent à des doses habituelles. La plupart de ces médicaments étant connus comme peu toxiques même à des doses beaucoup plus fortes.

Aussi la plupart des auteurs proposent une explication allergique :

Non par un mécanisme d'idiosyncrasie intolérance innée à un produit dès la première prise - car les malades de plusieurs observations avaient pris impunément à plusieurs reprises antérieures les médicaments mis en cause.

Une explication voisine de DEBRE LAMY LAMOTTE est aussi difficile à prouver - ces auteurs invoquent une intolérance médicamenteuse constitutionnelle par déficience enzymatique ou métabolique d'origine génétique.

Plus séduisant, et assez généralement admis actuellement est un mécanisme de sensibilisation, possible du fait de la banalité de plusieurs des médicaments incriminés mais si certains malades ont de longs passés pathologiques, - d'autres n'ont jamais absorbé de médicaments semblables, (certains sujets étaient âgés de quelques jours) ; mais l'on connaît la complexité des phénomènes de sensibilisation par des produits apparemment très éloignés, mais comportant des chaînes ou fonctions chimiques semblables - mais de nombreux cas d'épidermolyse sont survenus

en dehors de toute prise médicamenteuse récente. Une autre explication enfin rapprocherait certaines de ces éruptions des éruptions du 9eme jour cet intervalle de 9 jours est d'ailleurs plusieurs fois signalé - on serait en présence d'un phénomène de biotropisme de Milian : réveil d'un germe. (Mais toutes les recherches bactériologiques cutanées et sanguines sont restées négatives sauf dans le cas de GRIVEAUD ou l'on a retrouvé Moraxella Lwoffii....) ou plutôt d'un virus latent.

Dans le cas d'une affection virale ne serait-il pas possible d'être en présence d'une affection virologique suraiguë primitive, les prodromes a type d'affections grippales et même les angines des observations de SOLTERMANN, de HAVEN et VAN DAELE, de LYELL) tous ses symptômes qui ont dans plusieurs cas entraîné la prise médicamenteuse ne sont peut être que les prémices de cette affection = Virus de sortie ou affection virale primitive suraiguë - sont deux étiologies susceptibles d'expliquer la présence d'un virus au niveau des lésions ectodermiques de notre malade ainsi que l'existence d'anticorps contre ce virus.

Dans le cadre de cette hypothèse la prise médicamenteuse serait sans rapport étiologique direct et par exemple la prise de sultrène très fréquente ne serait due qu'à la grande fréquence d'administration de ce produit ?

Peut être d'autres recherches virales devant de nouveaux syndromes de LYELL viendront confirmer notre observation. L'hypothèse virale soulevée par plusieurs auteurs - n'a été suivie que par VAN DAELE de recherches d'ailleurs négatives dans son 2eme cas.

DISCUSSION NOSOLOGIQUE

=====

La nosologie du syndrome de LYELL a elle aussi prêté à discussion.

LYELL avait affirmé que l'affection qu'il individualisait n'avait rien à voir avec l'érythème polymorphe - la maladie de Duhring, le pemphigus et serait distincte de toutes les maladies bulleuses habituelles. Pouvons nous aussi bien l'affirmer, et faire du syndrome de LYELL - une entité à part ?

Ce qui fait dire "Syndrome de LYELL" c'est l'aspect réalisé par le malade, et les caractères de l'évolution brutale de l'affection, nous avons déjà insisté sur cette définition.

Aussi d'emblée pouvons nous éliminer ce qui n'y ressemble pas, c'est-à-dire :

- les toxidermies bulleuses,
- la dermatite de Duhring Brocq,
- le pemphigus vulgaire,
- l'érythème polymorphe.

qui du moins dans leurs formes habituelles n'ont ni la brutalité, ni l'extension des lésions cutanées du Syndrome qui nous intéresse.

Mais la discussion est ouverte avec le Syndrome de STEVENS JOHNSON que les auteurs français confondent en général avec le syndrome de Fiesinger Rendu - affection à type d'érythème polymorphe très intense avec atteinte des muqueuses oculaires constante, buccales et génitales plus discrète, atteignant des sujets jeunes, elle associe l'existence de lésions polymorphes, érythémateuses érythématopapuleuses en cocarde avec des bulles mais des bulles en général de petite taille sans tendance extensive sauf aux points de pression et surtout sans clivage épidermique et avec un signe de Nikolsky négatif autres caractères on retrouve souvent des complications respiratoires du type pneumonie atypique qui sont responsables de la plupart des cas d'évolution fatale - l'évolution d'allure sévère étant le plus souvent néanmoins favorable. On ne retrouve enfin d'absorption médicamenteuse qui pourrait être incriminée.

Certains auteurs comme FRIEDMAN et PATHE, GARNIER assimilent le Stevens Johnson à une forme grave d'érythème polymorphe, et certaines observations du syndrome de LYELL semblent bien être des Stevens Johnson car on retrouve malgré la tendance extensive des bulles, des lésions en cocardes et surtout aucune tendance au clivage épidermique en dehors des bulles comme dans le LYELL.

On voit néanmoins ici la difficulté des Diagnostics dans certaines formes très graves de Stevens Johnson. BAZEX et Coll. vont d'ailleurs jusqu'à émettre l'hypothèse d'une gradation de gravité des formes d'une même maladie ou la forme bénigne serait l'érythème polymorphe ordinaire, puis à un degré de plus le Stevens Johnson et enfin le Syndrome de LYELL serait la forme gravissime.

Le syndrome de LYELL se distingue en général de la maladie de Duhring Brocq par son évolution suraiguë grave mais

néanmoins nous pensons comme l'a avancé GARNIER qu'il est possible que certaines formes décrites comme LYELL récidivant soient des Duhring.

Enfin certains auteurs ont voulu assimiler le LYELL au pemphigus aigu fébrile grave des bouchers dit de Nodet.

C'est une affection exceptionnelle entraînant la mort en quelques jours survenant chez des hommes en général manipulant des cadavres d'animaux. On retrouve souvent la notion d'incubation septique à leur origine, l'état général est brutalement altéré sans prodrome, température à 40°, vomissements, agitation, délire et rapidement apparition, parfois précédée d'un érythème de bulles bien tendues sero-hémorragiques de la taille d'une main laissant après rupture des surfaces dermiques à nu, mais on ne retrouve absolument pas les lésions de décollement épidermique extensif du Lyell - avec ses vastes surfaces mises à nu.

On pourrait de même discuter les rapports avec le syndrome de RITTER VON RITTERSHEIM - lui aussi rare - il peut parfois - après un début grave brutal par des bulles souvent péribuccales éphémères, une érythrodermie qui se généralise et une desquamation en larges lamelles sèches et humides - revêtir une forme bulleuse avec de vastes décollements comme dans le LYELL, l'évolution est fatale en général, dans un tableau infectieux, mais on retrouve souvent des lésions impétiginées - des adénopathies et souvent des caractères épidémiques : épidémies de crèches, et notons, amélioration par les antibiotiques.

Enfin certains auteurs (GARNIER) ont voulu assimiler au syndrome de Lyell les observations publiées par Brocq sous le nom de pemphigus subaigu à bulles extensives, ceci ne nous paraît que partiellement exact, en effet ces observations en dehors d'une que nous allons revoir, ont eu une évolution fatale avec des bulles extensives réalisant l'aspect d'un ébouillanté mais leur évolution s'est faite en plusieurs semaines ou mois et nous pensons comme le dit DEGOS dans son traité qu'il n'est pas rare d'observer après une phase plus ou moins longue de pemphigus vulgaire une extension rapide des éléments bulleux, des décollements et des plaques érosives, par contre Brocq lui-même séparait des autres son obs. n° VI.

||||||||||||||||

Certes nous ne pouvons affirmer qu'il s'est agit dans ce cas d'un syndrome absolument comparable de tous points à celui que nous tachons de synthétiser dans ce travail sous le nom de pemphigus aigu - ou subaigu malin à bulles extensives

- et tout d'abord la maladie a revêtu des allures foudroyantes suraiguës que nous n'avons jusqu'ici constaté que dans le pemphigus aigu fébrile grave.

Il posait le problème ainsi :

Doit-on ranger ce fait à côté de ce type morbide : ou bien est-ce tout simplement une variété d'impétigo voisine du pemphigus épidémique des nouveaux-nés qui n'a revêtu ce caractère de malignité que grâce au mauvais terrain sur lequel elle a évolué - C'est possible mais d'autre part on y trouve comme lésion élémentaire éruptive une lésion qui se rapproche singulièrement de celle de la variété de pemphigus que nous étudions, ainsi avons nous tenu à reproduire cette observation dans ce travail comme pierre d'attente.

40 ans après nous ne pouvons que reproduire cette observation tellement elle nous semble parfaitement correspondre au syndrome actuellement dit de Lyell :

Obs. VI. Le 9 septembre 1914, on nous apporte dans notre service de Saint-Louis un enfant G. K., âgé de 18 mois, qui vient d'avoir la rougeole ; huit jours après la disparition de l'éruption rubéolique il a présenté une nouvelle élévation de la température et on a constaté chez lui de la congestion pulmonaire. Cette complication disparut assez rapidement puis après 5 ou 6 jours de température normale celle-ci s'éleva de nouveau jusqu'à 40°. Elle resta à cette hauteur sans aucune rémission pendant 3 jours puis survinrent de grandes oscillations - Ce fut alors qu'on vit apparaître au niveau des parietaux de vastes rougeurs diffuses qui furent suivies de larges soulèvements épidermiques.

Voici ce que nous avons pu constater lorsqu'on nous l'a présenté.

On trouve cà et là disséminées sur ses téguments des bulles de grandeurs variables mais dont quelques unes atteignent des dimensions colossales, l'une d'elle sur le pariétal gauche forme un immense ovale de 8 à 10 cm de long - sur 6 à 7 cm de largeur. Elles sont entourées d'une zone inflammatoire de quelques millimètres d'étendue. Elles ont une tendance marquée à s'étendre périphériquement comme l'echtyma superficiel, elle se fusionnent en certains points.

Sur ces vastes surfaces il n'y a plus de bulles véritables, au centre on trouve un épiderme macéré, à la périphérie un épi-

derme décollé par une serosité opalescente légèrement jaunâtre peu abondante.

Au-dessous de cet épiderme se voit une surface rouge suintante semblable à celle qui existe dans l'echtyma.

L'enfant est pâle, émacié, somnolent. Son état général est visiblement des plus graves.

On panse comme s'il s'agissait d'un echtyma en enlevant l'épiderme décollé ; en cautérisant à l'eau d'Alibour et en appliquant de la pâte à l'oxyde de zinc additionnée de camphre et d'acide borique.

Le 11 septembre de nouveaux éléments apparaissent dans le cou, à la nuque, vers les lobules des oreilles - Ils naissent un un fond d'un rouge vif.

Au niveau des lésions anciennes en particulier sur les tempes - il se forme des plaques de sphacele. On se décide à faire des injections d'électrargol.

Cette médication n'arrête nullement l'évolution du processus, l'état général devient de plus en plus mauvais, la température oscille entre 40° le soir et 38° le matin, l'enfant est pris de vomissements, de diarrhée - et il meurt dans le coma.

La maladie n'a duré que 10 jours.

Enfin plus récemment (DEBRE - LAMY - LAMOTTE) ont revendiqué la paternité de la description du syndrome de Lyell, en effet les 2 derniers auteurs avaient décrit en 1942, sous le nom "d'érythrodermie bulleuse suivie d'épidermolyse et de pigmentation" - trois cas de toxicodermie bulleuse observés chez des enfants - ces trois cas correspondent parfaitement à ce que l'on décrit sous le nom de Lyell - éruption brutale après prise médicamenteuse associant un érythème avec bulles extensives et épidermolyse - réalisait l'aspect d'un grand brûlé.

VI.

CONCLUSIONS

L'observation que nous rapportons, malgré un début qui évoquait une ectodermose pluri orificielle, semble répondre à sa période d'état à la définition du syndrome de Lyell.

Le syndrome de Lyell s'individualise par l'aspect de ses lésions cutanées de constitution brutale : lésions cutanées souvent précédées de prémices divers, débutant brutalement par un érythème rouge sombre ; en quelques heures se produit un décollement extensif de la plus grande partie de l'épiderme réalisant l'aspect d'un grand brûlé ; aspect qui est l'élément majeur du syndrome de Lyell.

L'anatomo-pathologie a confirmé le diagnostic en montrant la nécrose épidermique siégeant dans les couches inférieures de l'épiderme, réalisant une bulle ayant pour plafond l'épiderme superficiel et pour plancher le derme qui est normal. En certains points la nécrose siège dans les couches moyennes de l'épiderme et clive celui-ci.

Notre malade a présenté un état particulièrement grave, émaillé de plusieurs complications qui ont mis ses jours en danger. Mais une évolution aussi grave ou même mortelle, si elle est retrouvée dans plusieurs observations publiées, ne semble pas la règle ; particulièrement chez l'enfant où l'évolution est le plus souvent bénigne, et la réparation cutanée rapide et sans séquelle.

Chez notre malade ont été isolées, à partir de frottis recueillis sur les lésions conjonctivales, buccales, vaginales et cutanées, des cellules avec des inclusions cytoplasmiques d'allure virale. Des inoculations sur membrane allantoïdienne et dans le sac vitellin d'oeufs fécondés semblent confirmer la présence d'un virus, ainsi que l'inoculation à des cultures de rein de singe. Fait plus important encore, il a été possible de mettre en évidence dans le sérum de la malade, après la guérison, l'existence d'anticorps vis-à-vis de ces cultures virales grâce à une mé-

thode indirecte d'immuno-fluorescence .

Malgré tout, l'existence d'un virus n'est sans doute pas seule à incriminer et certains syndromes de Lyell (dont, il faut le répéter, l'individualité ne repose que sur l'évolution suraiguë et l'aspect clinique réalisé) sont probablement d'origine différente le "Lyell" n'est peut-être qu'une réaction non spécifique à des agents divers ayant pour propriété de léser électivement l'épiderme et certaines muqueuses, et parmi ces facteurs peut-être doit-on placer une infection virale dont cette observation paraît être un exemple .

oooooOooooo

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :
Prof. F. P. MERKLEN Prof. G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

ARRIGHI, F. -

"Trois formes crescendo d'intolérance cutanée".
Bull. Soc. Fran. Derm. et Syph. - 62 69 p. 965.

BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M. et
Mme CHRISTOL B. -

Maladie de Lyell ses rapports avec la maladie de
Stevens Johson.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 62 69 p. 106-109.

BEER P. de ; ADLOFF E., J.M. CIGOGNET. -

Syndrome de Lyell.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 62 69 p. 374-376.

BERNHEIM M., SACREZ R., LEVY J.M., HEITZMANN F.,
DAYEZ F. -

Obs. d'un cas de syndrome de Lyell chez l'enfant.
Arch. Franc. Ped. 62 19 p. 688-692.

BEYER P., WASMER A., ALEXANDROVICIUS H., et
KORN R. -

Syndrome de Lyell.
Arch. Franç. Ped. 62- 19 633-645.

BOLGERT M., TABERNAT J. et Mme GUILLIEN et
GINTZURGER S. -

Synd. d'érythème polymorphe gravissime
Synd. de Lyell.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 61 68 p. 850-852.

BROCQ L. -

Sheme des eruptions bulleuses
Le pemphigus subaigu malin....
Ann. de Derm. et Syph. 19 7 p. 449.

- BROCQ L., GOUGEROT H., DESAUX et RABREAU. -
Pemphigus subaigu et malin à bulles extensives.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 21 p. 2.
- BUREAU Y., et BARRIERE H. -
Les difficultés du diagnostic des dermatoses bulleuses
suraiguës.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 61 68 593-600.
- CALAS E., MARCORELLES J.P. et BERLIAWSKI I. -
Syndrome de Lyell.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 62 69 p. 133.
- CATTO JVF. -
Toxic epidermal necrolysis occurring in a child
Brit. Med. j. 59 5151 p. 544-545.
- CONNOR F.M. -
Erythema multiforma exsudativa (STEVENS JOHNSON)
Arch. Dermat. 58 77 p. 532-541.
- DEBRE R., LAMY M. et LAMOTTE M. -
Un cas d'érythrodermie avec epidermolyse chez
un enfant de douze ans.
Bull. de la Soc. de Ped. Paris 1939 p. 37, p. 231-238.
- DEBRE R., LAMY M. et LAMOTTE M. -
L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse
Presse Méd. 63 71 p. 509-512.
- DEGOS R. -
Epidermolyse necrosante suraiguë
in Dermatologie Flammarion Ed. Paris 61 p. 329.
- DEGOS R., GARNIER G., MALLARME J., OSSIPOWSKI B. -
Leucémie lympho monocytaire suraiguë. Forme bulleuse
à clivage généralisé.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 53 60 419-420.
- DEGOS, GARNIER et LAFAX. -
Syndrome de Lyell.
Bull. de la Soc. Fra. Derm. et Syph. 62 69 p. 430-432.
- DUGOIS P., MAZARE Y., GAGNAIRE J. -
Purpura et s. de Lyell par un sulfamide retard
Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. 61 68 p. 263-264.

DUGOIS P., BEAUDOING A., GAGNAIRE J. -

Un nouveau cas de S. de Lyell chez un nourrisson
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 61 68 p. 734.

EVANS. -

Toxic epidermal necrolysis
Brit. Med. J. 59 - 827.

FIESSINGER N., WOLF M., THEVENARD A. -

Ectdermose erosive pluri orificielle
Bull. Mem. Soc. Med. - Hôp. Paris 23 47 p. 446-449.

FRAIN-BELL W., et KOBLENZER P.J. -

Toxic epidermal necrolysis the scalded skin Synd.
Journal of Pediatrics 61 28 p. 722-728.

FRIEDMAN et PATHE G. -

Le syndrome de Stevens-Johnson n'est qu'une forme
grave de l'érythème polymorphe.
Ann. de Derm. et Syph. 53 80 p. 132 150.

GARNIER. -

Syndrome de Lyell.
Presse Méd. 62 70 p. 437.

GERBEAUX J. et BACULARD Mme A. -

Accidents allergiques et purpura consécutifs
à l'administration de Sulfamethoxyypyridazine
(Sultirène).
Arch. Franç. Ped. 59 16 p. 1231-1236.

GILL D. -

A case of Toxic epidermal necrolysis (Lyell).
Brit. J. Derm. 58 60 p. 302-303.

GOMEZ-ORBANEJA J. -

Nécrose épidermique toxique
Actas Dermo. Sif. 51 2 p. 5-10.

GRIMMER H. -

Nécrolyse épidermique toxique de Lyell
Z., Haut Geschl. Kr. 60 28 p. 9-12.

GRIVEAUD E. et ACHARD J. -

Syndrome de Lyell.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 61 68 p. 600-608.

HAVEN E. et VAN DAELE R. -

A propos de trois cas de dermatoses bulleuses
aiguës graves.

Arch. Belges de Derm. et Syph. 59 15 p. 317-320.

HEE, KOLLOP, DUSAPIN. -

Toxidermie bulleuse simulant un Syndrome de Lyell.

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 62 69 p. 372.

HURIEZ C., DESMONS F. et AGACHE P. -

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 61 68 p. 661.

JADASSOHN W. et PAILLARD R. -

Casus pro diagnosi Toxicodermie pemphigus aigu.

Dermatologie 54 104 p. 329-330.

JAEGER H. -

Eruption mortelle due aux sels d'or érythémato
bulleuse pemphigoïde à marche rapide.

Dermatologica 51 103 p. 280.

JAEGER et DELACRETAZ. -

Eruptions medicamenteuse grave due à l'actinomycine

Dermatologica 55 110 p. 53.

KENNEDY C.B., DAVIS F.H., HENINGTON V.M. et
STERNBERG. -

Dermatitis medicamentosa due to antipyrine

Arch. of Derm. and Syph. 57 75 p. 826-836.

KORTING G.W. et HOLZMANN H. -

Universelle epidermolysis acuta toxica

Arch. Klin. Exper. Derm. 60 210 p. 1-13.

LAMY M. et LAMOTTE M. -

Trois cas de toxicodermie, observés chez des
enfants.

Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 42 27 p. 28-29.

LANG R. et WALKER J. -

An unusual Bullous eruption

South African Med. Journ. 56 30 p. 97-98.

LYELL A. -

Toxic epidermal necrolysis - an eruption
resembling scalding of the skin

Brit. J. Derm. 56 58 p. 355-361.

- MARTIN - BEARE. -
Manifestation du toxic epidermal necrolysis
Revue Med. Lyon 63 12 4 p. 185-193.
- MAUPETIT J., MALLERILLE J. et MAS J. -
Maladie de Lyell.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 62 69 p. 100-101.
- MERKLEN F.P., GALLISTIN P. -
Communication Société de Patho. comparée
Séance du 23 avril 63.
- MERKLEN F.P., GALLISTIN P. -
Communication Soc. Fr. Derm. et Syph.
Séance 14 nov. 63.
- MICHON P., LARCAN A., HURIET C. -
Toxidermie bulleuse et exfoliante mortelle
semblant due à l'emploie d'un nouveau sulfamide
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 61 68 p. 656-660.
- PONELIS E., RIETSCHER L. et ZERBST I. -
Epidermolysis acuta toxica
Z. Haut Geschl. Kr. 60 29 p. 207-215.
- POLTER B., AUERBACH R., et LORINCZ AL. -
Toxic epidermal necrolysis Acute pemphigus
Arch. OF DERM. and SYPH. 60 82 903 907.
- RALLISON M.L., O. BRIEN J. et GOOD R.A. -
Severe reactions to long actions sulfonamides
Pediat. 61 28 p. 908-917.
- RENDU R. -
Sur un syndrome caractérise par l'inflammation
simultanée de toutes les muqueuses externes ...
Journ. des Praticiens 22 p. 351.
- ROOK A. -
Toxic epidermal necrolysis (Lyell)
Arch. Belges de Derm. et Syph. 57 13 p. 391 398.
- ROWELL N.R., THOMPSON H. -
Toxic epidermal necrolysis in a patient with
pulmonary aspergillosis.
Brit. J. Derm. 61 73 p. 278.

RUSKIN D. -

Fulminating dermatitis bullosa medicamentosa
due to mesantoin

J.A.M.A. 48 137 p. 1031.

SYMERAY A. et FLATOT M. -

Nouveau cas de syndrome de Lyell par sulfamethoxy-
pyridazine.

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 62 69 p. 575.

SOLTERMANN W. -

Toxic epidermal necrolysis (Lyell)

Dermatologica 59 118-265-278.

THOREL F. -

Eruption pemphigoïde rapidement mortelle

Intolérance medicamenteuse possible (Lyell)

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 61 68 p. 78.

TONI, DE. Jr.

Syndrome de Lyell.

Minerva Ped. 62 14 p. 1202-1208.

WORINGER F., FOUSSEREAU J.F., LEVY J.F. -

Syndrome de Lyell.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 62 69 p. 376.

